

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 541.64:572.114:616-001.17+616-085+616-092.9+615.454.1

Паступіў у рэдакцыю 22.06.2021

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229>

Received 22.06.2021

**А. А. Бакунович¹, В. У. Буко¹, А. А. Сідаровіч², А. Б. Астроўская²,
В. Л. Мароз¹, Ю. У. Ярашэнка¹, А. А. Астроўскі¹**

¹*Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі, Гродна, Рэспубліка Беларусь*

²*Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Гродна, Рэспубліка Беларусь*

УПЛЫЎ КВЕРЦЭТЫНА І ЯГО КАМБІНАЦЫІ З ЦЫКЛАДЭКСТРЫНАМ НА ЗАГОЙВАННЕ ПАЎНАСЛОЙНЫХ СКУРНЫХ РАН У ЛАБАРАТОРНЫХ ПАЦУКОЎ

Анотацыя. З дапамогай макраскапічнага, гісталагічнага, электронна-мікраскапічнага, мікробіялагічнага ды імуналагічнага метадаў вывучана загойванне паўнаслойных скурных ран у лабараторных пацукоў пад уплывам кверцэтына (КВ) і яго комплекса з 2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэктрынам. Пад уздзеяннем КВ рана цалкам пакрывалася эпідэрмісам амаль на суткі раней, чым у кантролі, а пад уздзеяннем комплекса з 2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэктрынам – на 2,2 сут раней ($p < 0,02$). Гэта адбывалася пераважна за кошт паскарэння краявой эпідэрмізацыі. Пры гэтым пазітыўнага ўплыву ўзгаданых вышэй рэчываў на кантракцыю раны не выяўлена. КВ і асабліва яго комплекс з цыкладэктрынам аказалі стымулюючы ўплыў на фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як на паверхні раны, так і ў крыві жывёл. Бактэрыяльная мікрафлора, якая прысутнічала на ранавай паверхні падчас загойвання, супадала з мікрафлорай інтактнай скуры. Ні КВ, ні кверцэтын-2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэктрын істотна не паўплывалі на яе склад.

Ключавыя словы: кверцэтын, нанаконкомплекс з цыкладэктрынам, паўнаслойная скурная рана, кантракцыя, эпідэрмізацыя, фагацытарны індэкс нейтрафілаў

Для цытавання: Уплыў кверцэтына і яго камбінацыі з цыкладэктрынам на загойванне паўнаслойных скурных ран у лабараторных пацукоў / А. А. Бакунович [і інш.] // Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 219–229. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229>

**Aliaksei A. Bakunovich¹, Vyachaslau U. Buko¹, Alena A. Sidarovich², Aksana B. Astrowskaya²,
Valiantsina L. Maroz¹, Yulia V. Yarashenka¹, Aliaksandr A. Astrowski¹**

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus*

²*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

EFFECT OF QUERCETIN AND ITS COMBINATION WITH CYCLODEXTRIN ON THE HEALING OF FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS IN LABORATORY RATS

Abstract. Macroscopic, histological, electron microscopic, microbiological, and immunological methods were used to study the healing of full-thickness skin wounds in laboratory rats under the influence of quercetin and its complex with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin. It was revealed that under the influence of quercetin, the wound was completely covered with the epidermis almost a day earlier than in the control, and under the influence of a complex with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 2.2 days earlier ($p < 0.02$). This was mainly due to the acceleration of marginal epidermization. There was no positive effect on the wound contraction. Quercetin and especially its complex with cyclodextrin had a stimulating effect on the phagocytic and metabolic activity of neutrophils both on the wound surface and in the blood of animals. The bacterial microflora present on the wound surface during healing coincided with the microflora of the intact skin. Neither the quercetin, nor the quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin significantly affected its composition.

Keywords: quercetin, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, full-thickness skin wound, contraction, epidermization, phagocytic neutrophil index

For citation: Bakunovich A. A., Buko V. U., Sidarovich E. A., Astrowskaya A. B., Maroz V. L., Yarashenka Yu. V., Astrowski A. A. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of full-thickness skin wounds in laboratory rats. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 219–229 (in Belarusian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229>

Уводзіны. Механічныя пашкоджанні скуры ўяўляюць сабой сур'ёзную медыцынскую, сацыяльную ды эканамічную праблему. Яны займаюць трэцяе месца ў структуры траўматызму ў мірны час, што абумоўлена вялікай верагоднасцю атрымання ран у побыце, на вытворчасці, ва ўмовах тэхнагенных катастроф. Падчас рэгіянальных вайсковых канфліктаў механічнае

пашкоджанне носіць масавы характар і суправаджаецца ўскладненнямі, ранавым знясіленнем і ў выніку высокай смяротнасцю [1]. Вялікія механічныя пашкоджанні варта разглядаць як захворванні, якія вядуць да глыбокіх змен імуннай сістэмы – прыгнятаецца прыроджаны і набыты імунітэт [2].

Найбольш распаўсюджанымі і радыкальнымі метадамі мясцовага лячэння скурных ран з'яўляюцца хірургічныя падыходы, тады як традыцыйная тэрапія накіравана на зніжэнне праяў паталагічнага працэсу, хуткае аднаўленне мікрацыркуляцыі, што таксама спрыяе рэпарацыі [3].

У апошнія дзесяцігоддзі ўзрасла цікавасць да субстанцый расліннага паходжання, якія спрыяюць загойванню ран. Сярод іх істотнае месца займаюць такія натуральныя поліфенолы, як куркумін, цімол, кампферол, каркавол, хларагенавая кіслата, рэсвератрол [4], якія здольны паглынаць свабодныя радыкалы [5]. Пры гэтым дадзеныя рэчывы адносна танныя, клінічна бяспечныя ў параўнанні са штучна сінтэзаванымі злучэннямі.

Да адзначаных вышэй рэчываў належыць і кверцэтын (КВ) [6], які асабліва прыцягвае ўвагу навукоўцаў [7]. КВ мае пяць гідраксільных груп, здольных звязваць актыўныя свабодныя радыкалы [8]. Гэта робіць яго адным з самых моцных антыаксідантаў сярод поліфенолаў. У дадатак ён з'яўляецца самым распаўсюджаным сярод раслінных поліфенолаў [9].

Вывучаўся ўплыў КВ і на працэс раназагойвання. Некаторыя даследчыкі не заўважылі істотнага скарачэння часу рэгенерацыі [10], але большасць выявілі той ці іншы пазітыўны ўплыў КВ на гэты працэс [6, 10]. Аднак паскарэнне рэгенерацыі скуры тлумачылася па-рознаму: стымуляцыяй праліферацыі фібробластаў, паскарэннем кантракцыі [11], больш хуткай эпідэрмізацыяй [12]. У якасці дадатковых механізмаў уплыву КВ на ранавы працэс навукоўцы называюць M_1/M_2 палярнацыю макрафагаў [11], павелічэнне экспрэсіі ў ране інтэгрынаў αV і $\beta 1$ [10] ды іншых удзельнікаў запаленчага працэсу (IL-10, VEGF, TGF- $\beta 1$, CD31, α -SMA, PCNA і GAP-43) [13], зніжэнне экспрэсіі TNF- α [13] і TGF- $\beta 1$ [12].

Такая разнастайнасць звестак пра ўплыў КВ на загойванне раны можа быць патлумачана рознымі ўмовамі правядзення даследаванняў, таму гэтае пытанне патрабуе вывучэння на больш дасканалых мадэлях.

Дадаткова трэба ўлічваць, што КВ цяжка распушчальны ў вадзе. Гэта аб'ектыўна памяншае яго пазітыўны лекавы патэнцыял [14]. Для пераадолення такой уласцівасці дадзенага рэчыва выкарыстоўваюцца розныя метады [15]. Адным з найбольш эфектыўных з іх з'яўляецца нанакамплексацыя з цыкладэкстрынамі (ЦД). Дзякуючы сваёй унікальнай структуры апошнія інкапсулююць гідрафобныя малекулы поліфенолаў у свае непалярныя пустоты (напрыклад, КВ пры аб'яднанні з ЦД утварае комплекс кверцэтын-2-гідроксипрапіл- β -цыкладэкстрын (КВЦД)), што істотна павялічвае стабільнасць і біядаступнасць дадзеных рэчываў [15]. Паколькі КВ і ЦД з'яўляюцца натуральнымі і біялагічна бяспечнымі, яны дастаткова шырока выкарыстоўваюцца ў якасці харчовых дабавак [16]. Прэпараты для наскурнага выкарыстання на грунце комплексаў поліфенолаў з ЦД знайшлі прымяненне і ў касметалагічнай практыцы, у тым ліку ў Беларусі [17]. Паказаны пазітыўны ўплыў КВЦД на абарону мітахондрыяў ад разбурэння акісляльным стрэсам [18].

Аднак пытанне верагоднага пазітыўнага уплыву КВЦД на ранавы працэс у параўнанні з адным КВ да сённяшняга часу застаецца нявывучаным. Наша ранейшае даследаванне, звязанае з ацэнкай наступстваў аплікацыі дадзенага комплексу на загойванне глыбокіх апёкавых ран [19], дало дваісты вынік. З аднаго боку, быў выяўлены пазітыўны ўплыў КВ і асабліва КВЦД на вяртанне да нормы лейкацытарнай формулы крыві, стымуляцыю фагацытарнай і метабалічнай актыўнасці нейтрафілаў. Аднак на дадзенай мадэлі не было атрымана даставерных доказаў таго, што гэтыя рэчывы могуць істотна паскараць загойванне апёкаў. Падобны вынік мог быць абумоўлены прысутнасцю вялікага аб'ёму некратычна мас і струпа на ранавай паверхні (РП) [19]. Таму высвятленне пытання аб магчымасці пазітыўнага уплыву КВЦД на ранавы працэс патрабавала выкарыстання мадэляў, пазбаўленых недахопаў апёкавай мадэлі.

Мэта даследавання – выяўленне магчымага пазітыўнага уплыву комплексу кверцэтын-2-гідроксипрапіл- β -цыкладэкстрына ў параўнанні з эфектамі асобна кверцэтына і цыкладэкстрына на мадэлі загойвання плоскасных паўнаслойных скурных ран механічнай прыроды.

Матэрыялы і метады даследавання. Даследаванне было выканана ў дзве серыі на 58 белых лабараторных пацуках-самцах масай ад 340 да 420 г. Жывёлы першай серыі ($n = 34$) былі выка-

рыстаны для макраскапічнага і імуналагічнага вывучэння працэсу загойвання паўнаслойных скурных ран (ПСР) пад уплывам КВ, ЦД і КВЦД, а жывёлы другой серыі – для гісталагічнага, электронна-мікраскапічнага і мікрабіялагічнага вывучэння працэсу загойвання такіх жа ран пад уплывам КВЦД. Растворы КВ, ЦД і КВЦД рыхтавалі па раней выкарыстанай метадыцы [19]. Усе маніпуляцыі, якія патрабавалі абязбольвання і абезрухомлення жывёл, праводзілі пад эфірным наркозам, што адпавядае ДАСТ 33215-2014, ДАСТ 33216-2014, а таксама ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика».

Усім пацукам першай серыі стваралі паўнаслойны скурны дэфект (ПСД) [20]. Пры гэтым у міжлапаткавай вобласці ў пацукоў выдалялі поўсць і галілі скуру, якую затым мылі і высушвалі. У міжлапаткавай вобласці 8-ю швамі падшывалі ахоўную камеру, якая была зроблена з інэртнай пластмасы, мела таўшчыню сценкі 1 мм і ўнутраны дыяметр 19 мм. На скуры, якая размяшчалася ў сярэдзіне камеры, ставілі квадратны штамп памерам 10×10 мм, па межах якога нажніцамі праразалі скуру да падскурнай клятчаткі, ствараючы ПСР. За кошт сіл нацягнення плошча нанесенай раны звычайна аказвалася большай за 100 мм² – каля 110–140 мм². Рану, камеру і суправаджальны пратакольны запіс фатаграфавалі, РП закрывалі марлевымі дыскамі.

Потым, у залежнасці ад таго, да якой серыі і групы належала жывёла, праз марлевыя дыскі на рану наносілі:

група 1 (кантроль) – 200 мкл ізатанічнага раствора хларыда натрыя (далей – фізраствор) ($n = 6$);

група 2 – 200 мкл раствора ЦД ($n = 6$);

група 3 – 200 мкл раствора КВ ($n = 7$);

група 4 – 200 мкл раствора нанаккомплекса КВЦД ($n = 7$).

Пасля стварэння раны пацукам рабілі штодзённыя перавязкі. Пры гэтым камеру адкрывалі, мянялі перавязачныя матэрыялы, РП фатаграфавалі. Па фотаздымках з дапамогай праграмы ImageJ вымяралі (у пікселях) плошчу вобласці, абмежаванай ніжнім краем унутранай паверхні камеры, і абсалютную плошчу раны (вымераную па мяжы як дэрмы, так і эпідэрміса). З гэтых параметраў вылічвалі адносныя плошчы ўчасткаў скуры, дзе адсутнічалі дэрма і эпідэrmіс. Апошнія параметры паказвалі ў адсотках адносна плошчы ўчасткаў скуры, дзе адсутнічала дэрма праз суткі з моманту стварэння ПСР.

Істотным з'яўлялася вызначэнне моманту завяршэння загойвання раны. За тэрмін наступлення поўнай эпідэрмізацыі прымалі дзень, калі пры чарговым здыманні струпа на яго месцы не праступала нават драбнейшай кроплі эксудата. Калі ж струп здымаўся і з'яўляўся эксудат, гэты дзень не лічылі часам завяршэння эпідэрмізацыі. Адзначым, аднак, наступныя нюансы. На завяршальным этапе эпідэрмізацыі струп здымалі з інтэрвалам у 2 дні, каб мінімізаваць магчымасць друкаснай траўматызацыі РП. Зняўшы струп чарговы раз і не знайшоўшы прыкмет эксудаты, момантам загойвання раны лічылі альбо дадзеныя суткі, альбо папярэднія. Апошнія залежала ад памераў ранкі і аб'ёма эксудату, які выступіў на яе паверхні ў час папярэдняй перавязкі.

Акрамя таго, у жывёл першай серыі на 3-я і 5-я суткі пасля пашкоджання з РП рабілі змывы, у якіх ацэньвалі фагацытарны індэкс нейтрафілаў (ФІ – адносная колькасць нейтрафілаў, якія ўдзельнічаюць у фагацытозе). У якасці аб'екта фагацытозу выкарыстоўвалася 10 %-ная полістырольная суспензія часцінак латэксу памерам 1,5 мкм (Sigma). Клеткавую суспензію атрымлівалі шляхам змыву з РП ізатанічным растворам хларыду натрыя і наступнага цэнтрыфугавання пры 1500 аб/хвіл. Затым клеткавую суспензію ўносілі ў кругладонныя імуналагічныя планшэты з 10 % часцінак латэксу ў суадносінах 3:1. Сумесь інкубавалі на працягу 1 гадзіны пры 37 °С, а затым цэнтрыфугавалі 3 хвіліны пры 1000 аб/хвіл. Атрыманы асадак наносілі на прадметнае шкло, фіксавалі метылавым спіртам, афарбоўвалі па Раманоўскаму. Улік рэакцыі праводзілі мікраскапічна. Фагацытарную актыўнасць (ФА) ацэньвалі па адноснай колькасці нейтрафілаў, якія ўдзельнічалі ў фагацытозе.

Жывёл дадзенай серыі забівалі праз 21 сут пасля пашкоджання. Падчас забоя бралі кроў, у якой падлічвалі лейкацытарную формулу, а таксама выкарыстоўвалі для ацэнкі ФІ і паказчыка спантаннага аднаўлення нітрасіянага тэтразолія (НСТ-тэст), які сведчыць пра метабалічную актыўнасць нейтрафілаў у крыві [21].

Жывёл другой серыі выкарыстоўвалі найперш для гісталагічнага і электронна-мікраскапічнага даследавання ранавага працэсу. Пацукі гэтай серыі былі падзелены на дзве групы (5-ю і 6-ю). РП у жывёл 5-й групы (18 пацукоў) вялі пад фізрастворам, а 6-й (16 шт.) – пад растворам КВЦД. Перавязкі РП рабілі так, як апісана вышэй.

Жывёл дадзенай серыі забівалі шляхам хуткай дэкапітацыі праз 3, 7, 11, 15 сут для гісталагічнага і электронна-мікраскапічнага даследавання. Забор тканак на гісталагічнае даследаванне праводзілі наступным чынам: з вобласці былой РП выразалі прастакутныя кавалкі скуры памерам 5×15 мм, арыентаваныя па сагітальнай лініі. Тканкі ў распраўленым стане фіксавалі ў сумесі фармалін–спірт–воцатная кіслата. Пасля прамыўкі, абязводжвання і заліўкі ў парафін атрымлівалі вертыкальныя зрэзы таўшчынёй 5 мкм, якія праходзілі па сагітальнай лініі адносна цела пацука. Зрэзы афарбоўвалі гематаксілінам ды эазінам, а таксама па Малоры, вывучалі і фатаграфавалі з дапамогай мікраскопа Leica DM6-B.

Два пацука з 5-й (кантрольнай) групы былі выкарыстаны для электронна-мікраскапічнага даследавання клеткавага складу і міжклеткавага матрыксу грануляцыйнай тканкі (ГТ) праз 5 сут пасля стварэння ПСД. Тканкі памерам каля $1 \times 2 \times 1$ мм фіксавалі ў 1 %-ным осміевым фіксатары на 0,1 М буферы Мілоніга (рН 7,4) пры 4°C на працягу 2 гадзін. Затым іх абязводжвалі і залівалі ў аралдыт. На ўльтрамیکратоме Leica EM UC7 атрымлівалі ўльтратонкія зрэзы таўшчынёй каля 50 нм, якія кантрастравалі 2 %-ным раствором уранілацэтата на 50 %-ным метаноле і цытратам свінца па E. S. Reynolds [22]. Прэпараты вывучалі ў электронным мікраскопе JEM-1011 (JEOL, Японія).

У жывёл дадзенай серыі таксама бралі змывы для мікрабіялагічнага даследавання (выкарыстоўвалі 1 мл стэрыльнага фізраствору) з інтактнай скуры (пасля выскубання поўсці) і з паверхні ПСР праз 7 сут пасля яе стварэння. Рабілі пасеў 0,1 мл змыва на чатыры віды пажыўнага асяроддзя: крывяны агар, ЖСА (жаўткова-салявы агар – дыферэнцыяльна-дыягнастычнае асяроддзе для вылучэння стафілакокаў), агар Энда (дыферэнцыяльна-дыягнастычнае асяроддзе для энтэрабактэрыі), агар Сабура (дыферэнцыяльна-дыягнастычнае асяроддзе для грыбоў). Чашкі культывавалі ў аэробных умовах пры 37°C . Рост ацэньвалі праз 24 і 48 гадзін. Асяроддзі Сабура культывавалі да 10-х сутак. Ідэнтыфікацыю мікраарганізмаў праводзілі на аўтаматычным аналізатары Vitek 2 compact.

Атрыманыя колькасныя даныя статыстычна апрацоўвалі з дапамогай праграмы GraphPad Prism, version 5. Дакладнасць адрозненняў (p) паміж сярэднімі данымі ($M \pm m$, дзе M – сярэдняе арыфметычнае; m – стандартная памылка сярэдняга) вызначалі па няпарным t -тэсце і тэсце Мана–Ўітні. Выбаркі правяралі на нармальнасць пры дапамозе крытэра Шапіра–Ўілкі і крытэра Калмагорава–Смірнова з папраўкай Ліліефорса.

Вынікі і іх абмеркаванне. Статыстычная апрацоўка даных, датычных працягласці і тэмпаў загойвання ран у пацукоў усіх чатырох груп, паказала (табл. 1), што найменшы час загойвання быў у групе жывёл, у якіх на працягу ўсяго перыяду рэгенерацыі выкарыстоўваўся комплекс КВЦД. Пры гэтым скарачэнне часу было абумоўлена не розніцай у зыходных памерах ран (апошнія былі блізкімі ў жывёл усіх чатырох груп), а большымі тэмпамі рэгенерацыі. Павелічэнне тэмпаў раназагойвання назіралася таксама ў жывёл, якім наносілі толькі КВ.

Для выяўлення тканкава-клеткавага механізму, за кошт якога адбылося паскарэнне раназагойвання, былі пабудаваны і прааналізаваны дынамічныя крывыя, якія асобна характарызавалі працэсы кантракцыі і краявой эпідэрмізацыі.

Штосутачнае вымярэнне плошчы раны, абмежаванай краем дэрмы, не выявіла адрозненняў дадзенага паказчыка паміж групамі. Гэта азначае, што ні ЦД, ні КВ ці КВЦД істотна не ўплывалі на механізм кантракцыі ПСР у ходзе яе загойвання.

Ва ўмовах выкарыстанай мадэлі на момант наступлення поўнай эпідэрмізацыі загойванне раны на 75–80 % было забяспечана яе кантракцыяй. Такім чынам, унёсак кантракцыі ў агульны працэс рэгенерацыі пашкоджанай скуры быў дамінуючым. Аднак у адрозненне ад іншых навукоўцаў, якія сцвярджаюць, што КВ паскарае кантракцыю [11], нашы даныя гэта не пацвердзілі.

Т а б л і ц а 1. Паказчыкі памераў ран, працягласці і тэмпаў іх загойвання ў пацуючых чатырох груп

Table 1. Indicators of wound size, healing duration and rate in rats of four groups

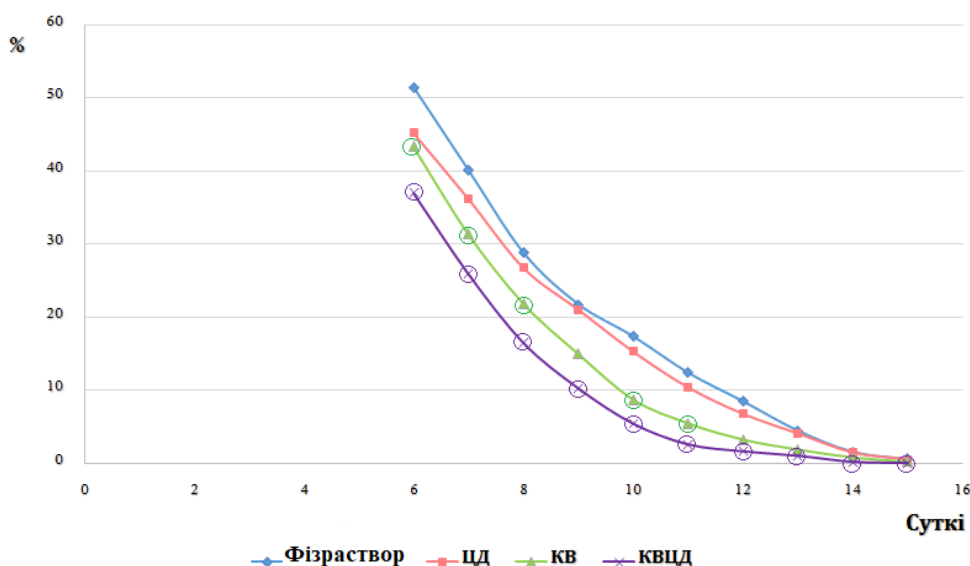
Паказчык	Фізраствор (кантроль) (n = 10)	ЦД (n = 6)	КВ (n = 7)	КВЦД (n = 11)
Зыходная плошча раны, мм ²	114,5 ± 5,1	110,4 ± 5,11 <i>p</i> ₁ = 0,6474 <i>p</i> ₂ = 0,3676	124,3 ± 9,2 <i>p</i> ₁ = 0,3063 <i>p</i> ₂ = 0,4173	118,0 ± 3,05 <i>p</i> ₁ = 0,4914 <i>p</i> ₂ = 0,6047
Час да наступлення поўнай эпідэрмізацыі, сут	14,95 ± 0,32	14,58 ± 0,78 <i>p</i> ₁ = 0,6199 <i>p</i> ₂ = 0,9374	14,0 ± 0,75 <i>p</i> ₁ = 0,2115 <i>p</i> ₂ = 0,2253	12,77 ± 0,41 <i>p</i> ₁ = 0,0006 <i>p</i> ₂ = 0,0012
Тэмпы загойвання, мм ² /сут	7,64 ± 0,35	7,65 ± 0,44 <i>p</i> ₁ = 0,9885 <i>p</i> ₂ > 0,9999	8,84 ± 0,28 <i>p</i> ₁ = 0,0246 <i>p</i> ₂ = 0,0185	<i>p</i> ₂ = 9,28 ± 0,19 <i>p</i> ₁ = 0,0005 <i>p</i> ₂ = 0,0001

З а ў в а г а. Тут і далей прыведзена сярэдняе арыфметычнае значэнне ± стандартная памылка сярэдняга значэння; *p*₁ – дакладнасць у параўнанні з групай «фізраствор», разлічаная па няпарным *t*-тэсце; *p*₂ – дакладнасць у параўнанні з групай «фізраствор», разлічаная па тэсце Мана-Ўітні.

Па выніках штосутачных вымярэнняў плошчы раны, абмежаванай краем эпідэрміса (мал. 1), бачна, што плошча РП, на якой адсутнічаў эпідэрміс, у жывёл, якім на рану наносілі КВ, была некаторы час даставерна меншай, чым у кантролі. Затое ў жывёл, якім наносілі КВЦД, адрозненні ад кантрольных значэнняў ва ўсе часавыя кропкі, калі ацэньвалі гэты паказчык, былі яшчэ большымі і статыстычна значнымі.

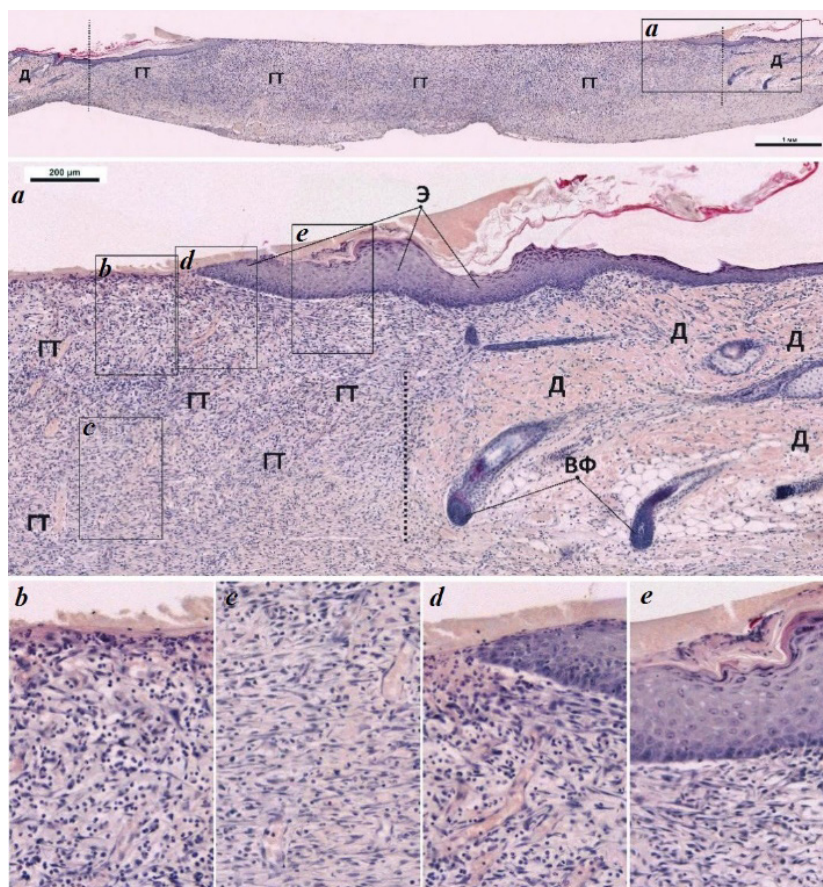
Атрыманыя даныя сведчаць, што паскарэнне працэсу загойвання, асабліва выразнае ва ўмовах выкарыстання КВЦД, абумоўлена паскарэннем працэсу эпідэрмізацыі з краёў раны (дарэчы, гэты ж эфект быў выяўлены намі раней на заключным этапе загойвання апёкавай раны [19]).

На гісталагічных зрэзах (другая серыя даследавання) было бачна, як эпідэрміс нарастаў на паверхню новаўтворанай ГТ. Ён рос у выглядзе шматклеткавага эпідэर्मальнага «языка» як з пярэдняга, так і з задняга краёў раны, якія распазнаваліся па нахіле валасяных фалікулаў. Пры гэтым эпідэрміс, як правіла, апынаўся пад напластаваннямі фібрына (мал. 2). Ён меў большыя памеры ў жывёл, якім на РП наносілі КВ і КВЦД, што пацвярджала вынікі макраскапічнага даследавання. Такія ж вынікі атрымаў А. Gopalakrishnan [12], які таксама назіраў паскарэнне



Мал. 1. Дынаміка памяншэння плошчы РП, не пакрытай эпідэрмісам пад уплывам фізраствора, ЦД, КВ ці КВЦД, адносна памераў раны праз суткі пасля пашкоджання. Даставерна значныя кропкі пазначаны коламі

Fig. 1. Dynamics of reducing the area of the wound uncovered with epidermis upon the effect of saline, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, quercetin, or quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin on the relative wound size a day after the injury. Statistically reliable points are marked with a circle



Мал. 2. Выгляд скурнага дэфекта, які знаходзіцца паміж пярэднім і заднім краямі інтактнай скуры (яе межы пазначаны пункцірнымі лініямі на верхнім і сярэднім фота), на сагітальным зрэзе праз 7 сут пасля пашкоджання. Уверсе паказана зыходнае панарамнае фота. Ніжэй (а–е) пададзены яго фрагменты, выдзеленыя на папярэдніх фота чорнымі рамкамі, пры ўсё большых павелічэннях. На другім зверху фота бачна, як эпідэральны «язык» нарастае на РП з задняга края скуры (пры гэтым ён знаходзіцца пад фібрынам і эрытрацытамі). На шэрагу ніжніх фота бачна, што клеткавы склад ГТ адрозніваецца ў яе павярхоўных (дзе значна больш нейтрафільных лейкоцытаў) і глыбокіх пластах, бачны таксама асаблівасці будовы эпідэральнага пласта на розных яго ўчастках. Э – эпідэрыс, ГТ – грануляцыйная тканка, Д – дэрма спераду (злева) і ззаду ад раны, ВФ – валасяны фалікул

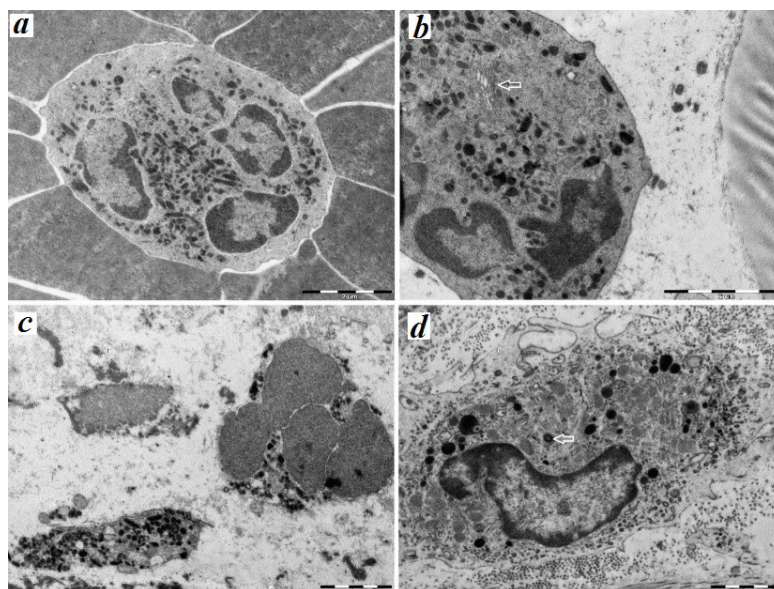
Fig. 2. The type of skin defect, located between the anterior and posterior edges of the intact skin (its borders are indicated by the dotted line on the top and middle photo), on the sagittal section 7 days after the injury. The original panoramic photo is shown on the top. Below (a–e) are its fragments, highlighted in the previous photos with black frames, at increasingly large magnifications (indicated by the letters). The second photo from the top shows how the epidermal “tongue” grows on the wound surface from the front edge of the skin (while it is located under the fibrin layers). The bottom row of the photo shows that the cellular composition of the granulation tissue differs significantly in its surface (where there is a cluster of neutrophilic leukocytes) and deeper layers. Э – epidermis, ГТ – granulation tissue, Д – dermis, ВФ – hair follicle

загойвання скурных ран (праўда, пад уплывам аднаго толькі КВ), найперш за кошт эпідэрмаізацыі з краёў.

Між тым паміж жывёламі дзвюх груп у ходзе гісталагічнага даследавання не было выяўлена адрозненняў у працэсе фарміравання ГТ. Дадзеная тканка ўтваралася пераважна з падскурнай клетчаткі за кошт знікнення тлушчавых клетак, месца якіх займалі фібрабласты, якія сінтэзавалі новыя калагенавыя валокны. Тут жа прысутнічалі макрафагі, м'яфібрабласты, новыя крывяносныя сасуды.

Цікава, што ў прэпаратах, афарбаваных па Малоры, эрытрацыты, якія знаходзіліся ў прасвеце вен, прыблізна ў роўнай прапорцыі афарбоўваліся ў сіні альбо жоўта-аранжавы колер. Тлумачэння дадзенага феномена ў навуковай літаратуры намі не знойдзена.

У месцы, дзе на РП знаходзіўся эпідэрыс, як правіла, у большай ці меншай колькасці знаходзіліся і нейтрафільныя лейкоцыты. Іх прысутнасць выяўлялася, акрамя гісталагічнага (мал. 2), і пры электронна-мікраскапічным даследаванні (мал. 3). Пры выкарыстанні апошняга метада



Мал. 3. Электронна-мікраскапічныя фотаздымкі клетак у ране праз 5 сут пасля пашкоджання: *a* – нейтрафільны лейкацыт, які знаходзіцца ў прасвеце венулы ў атачэнні эрытрацытаў; *b* – нейтрафільны лейкацыт, які толькі адносна нядаўна трапіў у рану; *c* – часткова разбураныя нейтрафілы ў павярхоўным пластце ГТ; *d* – макрафаг, які адрозніваецца ад нейтрафільных лейкацытаў будовай ядра і складам цытаплазмы (у апошній гранулы маюць іншую будову, прысутнічае больш мітахондрыяў, сустракаюцца цэнтрыёлі). Стрэлкамі пазначаны:

b – комплекс Гольджы, *d* – цэнтрыёл

Fig. 3. Electron-microscopic photos of the cells in the wound tissue 5 days after the injury: *a* – neutrophilic leukocyte located in the venule lumen surrounded by red blood cells; *b* – neutrophilic white blood cell that has only recently entered the wound; *c* – neutrophils in the surface layer of the granulation tissue are partially destroyed; *d* – macrophage that differs from neutrophilic leukocytes in the structure of the nucleus and the composition of the cytoplasm (its granules have a different structure, there are more mitochondria, there are more centrioles). The arrow on photo *b* stands for the Golgi complex, the arrow on photo *d* stands for the centriole

было бачна, што нейтрафілы, якія прысутнічалі ў павярхоўных пластах ГТ, былі пераважна дэфармаваныя і часткова дэгрануляваныя (таму іх падлік на гісталагічных прэпаратах цяжка выканаць дастаткова дакладна). Такім чынам, эпідэрыс, які нарастаў на РП, увесь час знаходзіўся ў асяроддзі, якое было зменена нейтрафільнымі лейкацытамі.

Як вядома, нейтрафілы маюць шматлікія гранулы, якія ўтрымліваюць розныя біялагічна актыўныя рэчывы. Лічыцца, што за мікробацыдную функцыю дадзеных клетак у найбольшай ступені адказваюць азурафільныя гранулы. Ёсць яшчэ гранулы з лактаферынам, калагеназай, жэлаціназай [23]. Нейтрафілы крывянога русла знаходзяцца ў стадыі спакою. Калі ж клеткі трапляюць у вобласць запалення (у тым ліку ў вобласць раны), адбываецца дэгрануляцыя, якая забяспечвае мікробацыдную актыўнасць нейтрафілаў [24].

Адным з прадуктаў дэгрануляцыі азурафільных гранул, якія забяспечваюць мікробацыдны патэнцыял нейтрафілаў, з'яўляюцца актыўныя формы кісларода (АФК). Яны могуць вызвацца з клеткі ў вонкавае асяроддзе альбо ўтварацца ў фагалізасомах пры фагацытозе бактэрый. Гэта адбываецца пад уздзеяннем фермента NADPH-аксідазы. Апошні вядомы таксама пад назвай «акісляльны фагацытарны комплекс» (phox) і ўваходзіць у мультыбялковую электрон-транспартную сістэму, якая складаецца з пяці кампанентаў і бялка Rac2. У ёй электроны з NADPH пераносяцца на малекулярны кісларод, прадукуючы супераксід аніён (O_2^-), з якога далей утвараюцца АФК, якія ў сваю чаргу і пашкоджваюць ДНК, бялкі, ліпіды бактэрый [25]. Аднак пры выкананні сваёй мікробацыднай функцыі нейтрафільныя лейкацыты могуць часткова перашкаджаць і саматычным клеткам удзельнічаць у працэсе раназагойвання [26]. Таму абмежаванне залішняга ўздзеяння свабодных радыкалаў кісларода можа быць карысным, асабліва калі на РП адеутнічае агрэсіўная гноеродная мікрафлора.

Паколькі, як адзначана вышэй, КВ здольны бараніць тканкі ад акісляльнага стрэсу, нейтралізуючы свабодныя радыкалы кісларода [6], можна дапусціць, што такое дзеянне КВ (у тым ліку

ўзмоцненае злучэннем з ЦД) і дазволіла эпідэрмісу хутчэй нарастаць на РП у жывёл адпаведных груп.

Даследаванне ўплыву КВЦД на фагацытарную актыўнасць нейтрафільных лейкоцытаў, якія знаходзіліся ў паверхневых пластах раны, паказала, што праз 3 і 5 сут пасля стварэння ПСД фагацытарны індэкс дадзеных форм быў у 1,6–1,7 разы большы, чым у жывёл кантрольнай групы (табл. 2), тады як адзін КВ статыстычна нязначна падвышаў гэты паказчык.

Табліца 2. Паказчыкі функцыянальнай актыўнасці нейтрафільных лейкоцытаў у змывах з ран праз 3 і 5 сут пасля іх стварэння, а таксама ў крыві праз 21 сут у жывёл усіх паддоследных груп

Table 2. Indicators of the functional activity of neutrophilic leukocytes in the flushes from wounds 3 and 5 days after their creation, as well as in the blood after 21 days in the animals of all experimental groups

Паказчык	Фагацытарны індэкс нейтрафілаў у змывах з РП, %		Актыўнасць нейтрафільных лейкоцытаў і сістэмы камплементу ў крыві праз 21 сут	
	праз 3 сут	праз 5 сут	НСТ, %	СК СН50
Фізраствор (кантроль)	52,5 ± 6,5	48,25 ± 8,3	2,25 ± 0,48	94,4 ± 3,57
ЦД	68,2 ± 6,95 $p_1 = 0,1508$ $p_2 = 0,1746$	72,6 ± 8,9 $p_1 = 0,0906$ $p_2 = 0,1270$	3,50 ± 1,89 $p_1 = 0,5457$ $p_2 = 0,9999$	86,3 ± 5,57 $p_1 = 0,2513$ $p_2 = 0,2857$
КВ	63,0 ± 7,6 $p_1 = 0,3456$ $p_2 = 0,2857$	69,40 ± 7,9 $p_1 = 0,1087$ $p_2 = 0,1270$	13,7 ± 10,7 $p_1 = 0,2584$ $p_2 = 0,2857$	86,0 ± 3,06 $p_1 = 0,1129$ $p_2 = 0,1905$
КВЦД	85,25 ± 4,2 $p_1 = 0,0055$ $p_2 = 0,0286$	79,75 ± 6,3 $p_1 = 0,0230$ $p_2 = 0,0571$	9,25 ± 2,05 $p_1 = 0,0161$ $p_2 = 0,0286$	90,3 ± 1,59 $p_1 = 0,3264$ $p_2 = 0,6286$

КВЦД статыстычна значна падвышаў функцыянальную актыўнасць нейтрафілаў у крыві пацукоў, ацэненую па НСТ-тэсце, праз 21 сут пасля стварэння ПСД, у той час як адзін КВ падвышаў гэты паказчык статыстычна недаставерна. Лейкацытарная формула крыві і паказчык СК СН50 праз 21 сут пасля пашкоджання былі ў жывёл усіх груп блізкімі да кантрольных значэнняў.

Такім чынам, выяўлена, што аплікацыя на рану комплекса КВЦД статыстычна значна (а КВ – верагодна) стымулявала фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як у вобласці скурнай раны пацукоў, так і ў іх крыві. Гэтыя вынікі прыцыпова супалі з вывучэннем уплыву КВ і КВЦД на актыўнасць нейтрафільных лейкоцытаў у апэкавай ране і крыві пацукоў з апёкамі [19].

Верагодна, выяўленыя эфекты можна патлумачыць стымуляцыяй экспрэсіі рэцэптарнага апарата нейтрафілаў, узмацненнем працэсаў адгезіі, распазнання патаген-асацыяваных малекулярных патэрнаў, актывацыяй унутрыклеткавых мікробацыдных сістэм пад уздзеяннем КВ.

У ходзе мікрабіялагічнага даследавання ні ў адным з 27 пасеваў не выяўлена росту на асяроддзі Сабура, што сведчыць пра адсутнасць грыбоў. Максімальны рост у большасці проб назіраўся на ЖСА, што сведчыць пра перавагу грампазітыўнай кокавай флоры ў ране. У мікрабіялагічным даследаванні пры аналізе найбольш часта сустракаемых калоній быў выяўлены *Staphylococcus warneri*. Гэтыя мікраарганізмы прысутнічалі як на паверхні ран, так і на паверхні інтактнай скуры. У цэлым мікрабіялагічнае даследаванне не выявіла розніцы ў колькасці і характары мікрафлоры на РП у жывёл паддоследных груп, якім на рану наносілі КВ і КВЦД, адносна кантрольнай групы.

Заклучэнне. На мадэлі механічнай пласкаскай ПСР, створанай у міжлапаткавай вобласці ў лабараторных пацукоў, шляхам правядзення параўнальнага макраскапічнага, гісталагічнага, электронна-мікраскапічнага, імуналагічнага і мікрабіялагічнага аналізу ацэнена раназагойвальная актыўнасць нанесеных на рану ЦД, КВ і КВЦД. Выяўлена, што пад уздзеяннем КВ рана цалкам закрываецца эпідэрмісам амаль на суткі раней, чым у кантролі ($p > 0,05$), а пад уздзеяннем комплекса з 2-гідроксіпрапіл- β -цыкладэкстрынам – на 2,2 сут раней ($p < 0,02$). Пры гэтым у абодвух выпадках назіраецца павелічэнне тэмпаў рэгенерацыі. Стымуляцыя раназагойвання адбываецца пераважна за кошт паскарэння краявой эпідэрмізацыі, пры гэтым уплыву на кантракцыю раны не выяўлена. КВ і асабліва КВЦД актывізаваў фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як на паверхні раны, так і ў крыві жывёл. Бактэрыяльная мікрафлора, якая

прысутнічала на РП падчас загойвання, супадала з мікрафлорай інтактнай скуры, і ні КВ, ні КВЦД істотна не ўплывалі на яе склад.

Мяркуецца, што стымулюючы ўплыў КВ і асабліва КВЦД на эпідэрмізацыю раны абумоўлены нейтралізацыяй АФК, якія ўтвараюцца нейтрафільнымі лейкоцытамі на паверхні гранулячай раны – там, дзе і нарастае эпідэрміс.

Канфлікт інтарэсаў. Аўтары заяўляюць аб адсутнасці канфлікту інтарэсаў.

Спіс выкарыстаных крыніц

1. Патологическая анатомия боевых поражений и их осложнений : учеб. пособие / С. А. Повзун [и др.] ; под ред. С. А. Повзуна, Н. Д. Клочкова, М. В. Рогачёва. – СПб. : Воен.-мед. акад., 2002. – 179 с.
2. Effects of interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor-beta (TGF-beta) on neutrophil elastase release / U. Bank [et al.] // *Inflammation*. – 1995. – Vol. 19, N 1. – P. 83–99. <https://doi.org/10.1007/bf01534383>
3. Жианну, К. Запущенные или неправильно обработанные раны / К. Жианну, М. Балдан, А. Молде // *Военно-полевая хирургия. Работа хирургов в условиях ограниченности ресурсов во время вооруженных конфликтов и других ситуаций насилия : справ. изд-е / Междунар. Комитет Красного Креста*. – Женева, 2010. – Т. 1. – С. 199.
4. Polyphenols: A promising avenue in therapeutic solutions for wound care / I. Guimarães [et al.] // *Appl. Sci.* – 2021. – Vol. 11, N 3. – Art. 1230. <https://doi.org/10.3390/app11031230>
5. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects : an overview / D. Tungmunthum [et al.] // *Medicines (Basel)*. – 2018. – Vol. 5, N 3. – Art. 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
6. Quercetin and its natural sources in wound healing management / N. Polerà [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, N 31. – P. 5825–5848. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180713150626>
7. Pharmacokinetic comparison between quercetin and quercetin 3-O-β-glucuronide in rats by UHPLC-MS/MS / L.-L. Yang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 35460. <https://doi.org/10.1038/srep35460>
8. Protective effects of onion-derived quercetin on glutamate-mediated hippocampal neuronal cell death / E. Yang [et al.] // *Pharmacogn. Mag.* – 2013. – Vol. 9, N 36. – P. 302–308. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.117824>
9. Small library of triazolyl polyphenols correlating antioxidant activity and stability with number and position of hydroxyl groups / M. A. Bonache [et al.] // *ACS Comb. Sci.* – 2018. – Vol. 20, N 12. – P. 694–699. <https://doi.org/10.1021/acscmbsci.8b00118>
10. The effects of quercetin supplementation on body composition, exercise performance and muscle damage indices in athletes / G. Askari [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* – 2013. – Vol. 4, N 1. – P. 21–26.
11. Doersch, K. M. The impact of quercetin on wound healing relates to changes in αV and β1 integrin expression / K. M. Doersch, M. K. Newell-Rogers // *Exp. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 242, N 14. – P. 2765–2771. <https://doi.org/10.1177/1535370217712961>
12. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization / J. Fu [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2020. – Vol. 246. – P. 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.011>
13. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF-β1 / A. Gopalakrishnan [et al.] // *Indian J. Exp. Biol.* – 2016. – Vol. 54, N 3. – P. 187–195.
14. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by modulation of different cytokines and growth factors / V. Kant [et al.] // *Growth Factors*. – 2020. – Vol. 38, N 2. – P. 105–119. <https://doi.org/10.1080/08977194.2020.1822830>
15. Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome®, a new delivery system based on food grade lecithin / A. Riva [et al.] // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2019. – Vol. 44, N 2. – P. 169–177. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3>
16. Kaur, H. A critical appraisal of solubility enhancement techniques of polyphenols / H. Kaur, G. Kaur // *J. Pharmaceutics*. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 180845. <https://doi.org/10.1155/2014/180845>
17. Санитарные нормы и правила «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь» : № 180 : утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 20.11.12 : 01.07.13 (с изм., утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 16 нояб. 2015 г. № 111). – Минск : М-во здравоохр. Респ. Беларусь, 2012. – 21 с.
18. Фармакогнозия : учеб.-метод. пособие для студентов по специальности 1-74 03 05 «Ветеринарная фармация» / Н. П. Лукашевич [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2017. – 75 с.
19. Квантово-химическое моделирование электронной структуры кверцетина и ингибирование кверцетином и комплексом кверцетин-гидроксипропин-β-циклодекстрин перекисного окисления липидов в митохондриях и эритроцитах крыс / А. Г. Вейко [и инш.] // *Вест. НАН Беларусі. Сер. біял. навук.* – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 500–512.
20. Уплыў кверцэтына і яго камбінацыі з цыкладэкстрынам на загойванне апёкавых ран у лабараторных пацукоў / А. А. Бакунович [и инш.] // *Вест. НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 410–423.
21. Выкарыстанне ўдасканаленай ахоўнай камеры для мадэлявання пашкоджання скуры ў лабараторных пацукоў / А. А. Бакунович [и инш.] // *Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28–29 янв. 2021 г. / УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; редкол. : Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат.* – Гродно, 2021. – С. 51–56.
22. Новикова, И. А. Метод комплексной оценки вне- и внутриклеточных факторов бактерицидности нейтрофилов : инструкция по применению / И. А. Новикова, В. В. Железко. – Гомель, 2014. – 7 с.
23. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // *J. Cell. Biol.* – 1963. – Vol. 17, N 1. – P. 208–212. <https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208>

24. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects / V. Witko-Sarsat [et al.] // *Laboratory Investigation. J. Tech. Meth. Pathol.* – 2000. – Vol. 80, N 5. – P. 617–653. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780067>
25. Björnsdóttir, H. Intracellular radicals in neutrophils – processing and functional implications / H. Björnsdóttir. – Gothenburg, 2015. – 55 p.
26. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex / T. A. Nguyen [et al.] // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 136, N 1. – P. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.104>
27. Neutrophil depletion in the early inflammatory phase delayed cutaneous wound healing in older rats: improvements due to the use of un-denatured camel whey protein / H. Ebaid [et al.] // *Diagn. Pathol.* – 2014. – Vol. 9. – Art. 46. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-46>

References

- Povzun S. A., Gerasimov S. M., Klochkov N. D., Kovalenko V. I., Rogachev M. V., Rumakin V. P. [et al.]. *Pathological anatomy of combat injuries and their complications: textbook*. Saint Petersburg, Military-medical Academy, 2002. 179 p. (in Russian).
- Bank U., Reinhold D., Kunz D., Schulz H. U., Schneemilch C., Brandt W., Ansorge S. Effects of interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor-beta (TGF-beta) on neutrophil elastase release. *Inflammation*, 1995, vol. 19, no. 1, pp. 83–99. <https://doi.org/10.1007/bf01534383>
- Zhiannu K., Baldan M., Molde A. Neglected or improperly treated wounds. *Voенно-полевая хирургия. Rabota khirurgov v usloviyakh ogranichennosti resursov vo vremya vooruzhennykh konfliktov i drugikh situatsii nasiliya. Tom 1* [Military field surgery. The work of surgeons in resource-limited settings during armed conflicts and other situations of violence. Vol. 1]. Geneva, 2010, p. 199 (in Russian).
- Guimarães I., Baptista-Silva S., Pintado M., Oliveira A. L. Polyphenols: A promising avenue in therapeutic solutions for wound care. *Applied Sciences*, 2021, vol. 11, no. 3, art. 1230. <https://doi.org/10.3390/app11031230>
- Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A., Yangsabai A. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects : an overview. *Medicines (Basel)*, 2018, vol. 5, no. 3, art. 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
- Polera N., Badolato M., Perri F., Carullo G., Aiello F. Quercetin and its natural sources in wound healing management. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 26, no. 31, pp. 5825–5848. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180713150626>
- Yang L.-L., Xiao N., Li X.-W., Fan Y., Alolga R. N., Sun X.-Y., Wang S.-L., Li P., Qi L.-W. Pharmacokinetic comparison between quercetin and quercetin 3-O-β-glucuronide in rats by UHPLC-MS/MS. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, p. 35460. <https://doi.org/10.1038/srep35460>
- Yang E.-J., Kim G.-S., Kim J. A., Song K.-S. Protective effects of onion-derived quercetin on glutamate-mediated hippocampal neuronal cell death. *Pharmacognosy Magazine*, 2013, vol. 9, no. 36, pp. 302–308. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.117824>
- Bonache M. A., Moreno-Fernández S., Miguel M., Sabater-Muñoz B., González-Muñiz R. Small library of triazolyl polyphenols correlating antioxidant activity and stability with number and position of hydroxyl groups. *ACS Combinatorial Science*, 2018, vol. 20, no. 12, pp. 694–699. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.8b00118>
- Askari G., Ghasvand R., Paknahad Z., Karimian J., Rabiee K., Sharifrad G., Feizi A. The effects of quercetin supplementation on body composition, exercise performance and muscle damage indices in athletes. *International Journal of Preventive Medicine*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 21–26.
- Doersch K. M., Newell-Rogers M. K. The impact of quercetin on wound healing relates to changes in αV and β1 integrin expression. *Experimental Biology and Medicine*, 2017, vol. 242, no. 14, pp. 2765–2771. <https://doi.org/10.1177/1535370217712961>
- Fu J., Huang J., Lin M., Xie T., You T. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization. *Journal of Surgical Research*, 2020, vol. 246, pp. 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.011>
- Gopalakrishnan A., Ram M., Kumawat S., Tandan S., Kumar D. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF-β1. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2016, vol. 54, no. 3, pp. 187–195.
- Kant V., Jangir B. L., Kumar V., Nigam A., Sharma V. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by modulation of different cytokines and growth factors. *Growth Factors*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 105–119. <https://doi.org/10.1080/08977194.2020.1822830>
- Riva A., Ronchi M., Petrangolini G., Bosisio S., Allegrini P. Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome®, a new delivery system based on food grade lecithin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2019, vol. 44, no. 2, pp. 169–177. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3>
- Kaur H., Kaur G. A critical appraisal of solubility enhancement techniques of polyphenols. *Journal of Pharmaceutics*, 2014, vol. 2014, art. 180845. <https://doi.org/10.1155/2014/180845>
- Sanitary norms and rules “Nutrition requirements: norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the population of the Republic of Belarus”: No. 180: approved. Ministry of Health Resp. Belarus 20.11.12: 01.07.13 (with changes, approved by the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of November 16, 2015 № 111). Minsk, Ministry of Health. Resp. Belarus, 2012. 21 p. (in Russian).
- Lukashevich N. P., Kovaleva I. V., Shloma T. M., Shimko I. I. 18. Pharmacognosy: a textbook for students majoring in specialty 1-74 03 05 “Veterinary Pharmacy”. Vitebsk, Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, 2017. 75 p. (in Russian).
- Veiko A. G., Il'ich T. V., Lapshina E. A., Buko V. U., Zavodnik I. B. Quantum-chemical modeling of the electronic structure of quercetin and inhibition by quercetin and quercetin-hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex of lipid peroxidation

in mitochondria and red blood cells of rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2018, vol. 63, no. 4, pp. 500–512 (in Russian).

20. Bakunovich A. A., Astrouski A. A., Shlyakhtun A. G., Maroz V. L., Astrouskaya A. B., Melamed U. D., Buko V. U. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of burn wounds in laboratory rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 410–423 (in Belarusian).

21. Bakunovich A. A., Astrouski A. A., Buka V. U., Raduta A. F., Yarashenka Yu. U. Use of an advanced protective camera to simulate skin damage in laboratory rats. *Aktual'nye problemy meditsiny: sbornik materialov itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (Grodno, 28–29 yanvarya 2021)* [Actual problems of medicine: collection of materials of the final scientific and practical conference (Grodno, January 28–29, 2021)]. Grodno, 2020, pp. 51–56 (in Belarusian).

22. Novikova I. A., Zhelezko V. V. *Method of complex assessment of extracellular and intracellular factors of neutrophil bactericidal activity: instructions for use*. Gomel, 2014. 7 p. (in Russian).

23. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *Journal of Cell Biology*, 1963, vol. 17, no. 1, pp. 208–212. <https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208>

24. Witko-Sarsat V., Rieu P., Descamps-Latscha B., Lesavre P., Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Laboratory Investigation. Journal of Technical Methods and Pathology*, 2000, vol. 80, no. 5, pp. 617–653. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780067>

25. Björnsdóttir H. *Intracellular radicals in neutrophils – processing and functional implications*. Gothenburg, 2015. 55 p.

26. Nguyen T. A., Liu B., Zhao J., Thomas D. S., Hoek J. M. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex. *Food Chemistry*, vol. 136, no. 1, pp. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.104>

27. Ebaid H. Neutrophil depletion in the early inflammatory phase delayed cutaneous wound healing in older rats: improvements due to the use of un-denatured camel whey protein. *Diagnostic Pathology*, 2014, vol. 9, art. 46. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-46>

Інфармацыя пра аўтараў

Бакунович Аляксей Аляксеевіч – мал. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: baptist.alexei@mail.ru

Бuko Вячаслаў Ульянавіч – д-р біял. навук, прафесар, загадчык аддзела. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: vu.buko@tut.by

Сідаровіч Алена Анатольеўна – асістэнт. Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (вул. Горкага, 80, 230009, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: elenasidm@rambler.ru

Астроўская Аксана Барысаўна – канд. біял. навук, дацэнт, ст. навук. супрацоўнік. Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (вул. Горкага, 80, 230009, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Мароз Валянціна Леапольдаўна – навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: valmor655@gmail.com

Ярашэнка Юлія Уладзіміраўна – мал. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: julia2222@yandex.ru

Астроўскі Аляксандр Аляксандравіч – д-р мед. навук, прафесар, вяд. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: astrowski@gmail.com

Information about the authors

Aliaksei A. Bakunovich – Junior Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: baptist.alexei@mail.ru

Vyachaslau U. Buko – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vu.buko@tut.by

Alena A. Sidarovich – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: elenasidm@rambler.ru

Aksana B. Astrowskaja – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Senior Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Valiantsina L. Maroz – Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: valmor655@gmail.com

Yulia V. Yarashenka – Junior Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: julia2222@yandex.ru

Aliaksandr A. Astrowski – D. Sc. (Med.), Professor, Leading Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowski@gmail.com